

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 57/02

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.: 12 p, 10/10

⑩

# Offenlegungsschrift 2 354 086

⑪

Aktenzeichen: P 23 54 086.5

⑫

Anmeldetag: 29. Oktober 1973

⑬

Offenlegungstag: 16. Mai 1974

⑭

Ausstellungsriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 3. November 1972

⑰

Land: Italien

⑱

Aktenzeichen: 31274A-72

⑲

Bezeichnung: Pyrrolo[1,2-c]imidazoldione

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Gruppo Lepetit S.p.A., Mailand (Italien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Hoffmann, E., Dr.-Ing.; Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

㉓

Als Erfinder benannt: Fontanella, Luigi, Mailand (Italien)

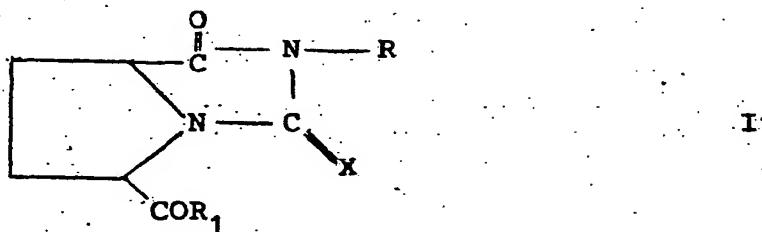
SEARCHED  
INDEXED  
MAILED  
13/90

ORIGINAL INSPECTED

Gruppo Lepetit S.p.A., Mailand (Italien)

Pyrrolo[1,2-c]Imidazoldione

Die Erfindung bezieht sich auf die Diketo-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]Imidazole. Die Erfindung bezieht sich insbesondere auf neue 5,6,7,7a-Tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]Imidazol-1,3(2H)-dione der Formel I



-2-

409820/1142

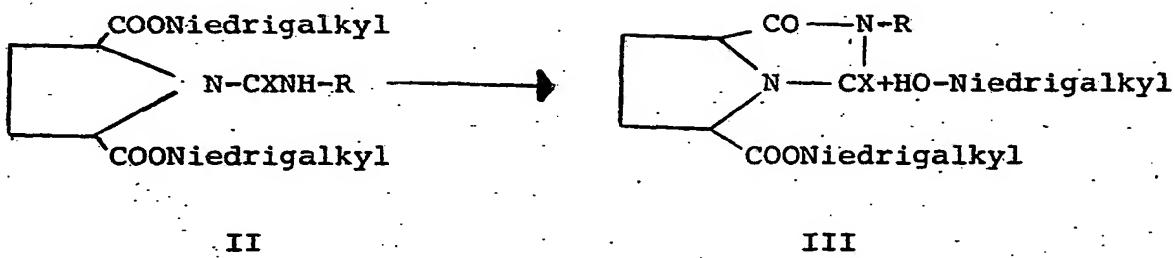
DEUTSCHE INVENTIONEN

und auf Verfahren zu ihrer Herstellung. In der Formel I stellt R Phenyl, substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl dar; X ist Sauerstoff oder Schwefel und R<sub>1</sub> bedeutet Hydroxy, Niedrigalkoxy, Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy, einen Rest -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl bedeuten oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morphinolino-, Piperazino-Gruppe darstellen. In der Beschreibung und den Ansprüchen bezeichnet der Begriff "substituiertes Phenyl" eine Benzolgruppe mit einem oder mehreren Substituenten, die unter Chlor-, Brom-, Fluor-, Niedrigalkyl-, Nitro-, Niedrigalkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Carboxy-, Amino-, Niedrigacylamino-Substituenten und dergleichen ausgewählt sind. Die Bezeichnungen "Niedrigalkyl" und "Niedrigalkoxy" beziehen sich auf aliphatische Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Der Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphin- und Piperazinring kann auch Substituenten, wie Niedrigalkyl-, Phenyl-, Benzyl-, niedrigaliphatische Acyl-Substituenten und dergleichen tragen.

Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt die Verbindungen der Formel I, worin R Phenyl oder substituiertes Phenyl darstellt, X Sauerstoff bedeutet und R<sub>1</sub> eine Gruppe -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> ist, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander unter Wasserstoff und Niedrigalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Zentralnervensystem(C.N.S.)Depressoren und insbesondere als Beruhigungsmittel und anxiolytische Mittel verwendbar. Die Verbindungen der Formel I besitzen zwei Asymmetriezentren, d.h. die Kohlenstoffatome in der Stellung 5 und 7a, weshalb vier Isomeren theoretisch möglich sind. Wenn ein Gemisch der isomeren Verbindungen tatsächlich erhalten wird, so können zwei Diastereoisomeren (hier als

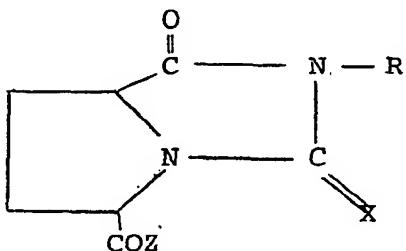
$\alpha$ - und  $\beta$ -Formen bezeichnet) durch fraktionierte Kristallisation, fraktionierte Destillation oder chromatografische Techniken getrennt werden. In einigen Fällen ist es jedoch möglich, direkt eines der beiden Diastereoisomeren zu erhalten, da das Ausgangsmaterial eine vorbestimmte sterische Conformation aufweist. Jedes der beiden Diastereoisomeren stellt wiederum ein racemisches Gemisch der optischen Isomeren (Enantiomeren) dar, die in optisch aktive Formen nach herkömmlichen Verfahren wie beispielsweise Bildung von Salzen oder Estern mit optisch aktiven Substanzen auftrennbar sind. Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsmäßigen Verbindungen besteht im wesentlichen in der Cyclisierung von Pyrrolidin-dicarbonsäureniedrigalkylestern der Formel II gemäß dem folgenden Schema:



Die Cyclisierung wird durch Erhitzen der Verbindung II während 1 bis 3 Stunden bei einer Temperatur von etwa 180 bis etwa 260°C durchgeführt. Die Ester der Formel III können leicht in die entsprechenden Carbonsäuren durch Hydrolyse mit wässrigen Basen oder Säuren übergeführt werden. Insbesondere werden wässrige Alkalicarbonate oder -bicarbonate, Alkylihydroxide oder starke Mineralsäuren mit Vorteil angewandt. Die Verbindung II kann auch direkt zu der Carbonsäure cyclisiert werden, die bei Hydrolyse des Esters III bei Rückfluß in konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren resultiert.

Die Carbonsäuren können wiederum in Amide oder Di-niedrigalkylamino-niedrigalkylester durch herkömmliche Verfahren, wie

beispielsweise Reaktion eines vorgegebenen Amins der Formel  $\text{HNR}_2\text{R}_3$ , worin  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, oder eines Di-niedrigalkylamino-niedrigalkanols mit dem entsprechenden Säurehalogenid oder gemischten Säureanhydrid der Formel



übergeführt werden, worin R und X die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und Z Chlor, Brom oder die  $-\text{O}-\text{COO}-$ -niedrigalkyl-Gruppe bedeutet.

Die Gewinnung der Endverbindungen aus den Reaktionsgemischen kann nach den in der präparativen organischen Chemie üblichen Verfahren erfolgen.

In einigen Fällen ist es möglich, aus einem Gemisch der diastereoisomeren Säuren der Formel I durch das vorstehend angegebene Reaktionsschema, beispielsweise bei jenem das die Anwendung gemischter Anhydride umfaßt, die Endamidverbindungen in lediglich einer der zwei diastereoisomeren Formen zu erhalten. Dies ist im allgemeinen das  $\alpha$ -Isomere, da die Säuren der  $\beta$ -Form schwierig unter Erhalt der gemischten Anhydride reagieren, die für die Umwandlung der gleichen Säuren in die entsprechenden Amide erforderlich sind. Die Ausgangsmaterialien II zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch Addition der Isocyanate  $\text{RNCOX}$ , wenn X Sauerstoff oder Schwefel darstellt, an Pyrrolidin-2,5-dicarbonsäureniedrigalkylester erhalten. Im allgemeinen werden die Pyrrolidine II nicht als reine Verbindungen isoliert, sondern direkt für die Cyclisierung zu Pyrroloimidazoldionen verwendet. In den Fällen, wo es möglich ist, reine cis- oder

trans-Pyrrolidindicarbonsäureniedrigalkylester zu verwenden, besitzt die Endpyrroliimidazolverbindung, die aus der Cyclisierung eines Pyrrolidins II; worin die Carbonylgruppen cis-Konfigurationen haben, resultiert die  $\beta$ -Form während jene, die von der Ausgangsverbindung mit trans-Konfiguration resultiert, als  $\alpha$ -Form bezeichnet wird. In den anderen Fällen, in denen ein Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren erhalten wird, wird die Trennung mit Vorteil durch fraktionierte Kristallisation der Carbonsäuren durchgeführt, die aus den Estern III abgeleitet sind.

Gemäß der Erfindung können Verbindungen der Formel I, worin R eine Nitrophenylgruppe ist, weiter durch Reduktion zu den entsprechenden Aminophenylderivaten umgewandelt werden, welche wiederum mit niedrigen aliphatischen Säureanhydriden oder -chloriden acyliert werden können.

Die neuen Verbindungen der Formel I sind Feststoffe oder Flüssigkeiten, die in den meisten üblichen organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise niedrigen Alkanolen, Dioxan, Aceton und Chloroform löslich sind. Die Depressorwirkung der neuen Pyrroloimidazoldione auf das Zentralnervensystem (C.N.S.) wird durch Prüfung der Verbindungen an Mäusen nach dem Irwin-Verfahren bewiesen.

Die beruhigende und anxyolytische Aktivität wird auf Grundlage der sekundär angewöhnten bzw. konditionierten Reaktion in Ratten bestimmt. Die wirksame Dosis der repräsentativen Verbindungen, die an den Tieren geprüft wurden, bewegte sich von etwa 10 bis etwa 200 mg/kg i.p. Die Toxizität der neuen Verbindungen ist sehr niedrig, da die LD<sub>50</sub>-Werte in Mäusen im allgemeinen höher als 500 mg/kg i.p. sind..

Beispielsweise wurden in repräsentativen Versuchen an Mäusen mit  $\alpha$ -2-(o-Chlorphenyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazolo-5carbonsäure die folgenden

ED<sub>50</sub>-Werte für Parameter des Irwin-Testes bestimmt, die mit den sedativen und hypnotischen Wirkungen in Beziehung stehen.

<u>Parameter</u>	<u>ED<sub>50</sub></u>
Aufstellreflex	80 mg/kg i.p.
Schädigung der motorischen Coordination	100 mg/kg i.p.
Spontane Aktivität	100 mg/kg i.p.
Minimale hypnotische Dosis	200 mg/kg i.p.

Die LD<sub>50</sub> der Verbindung in Mäusen beträgt etwa 700 mg/kg i.p.

Die Verbindungen der Beispiele 12, 13, 14, 21, 22 und 37 wurden bezüglich der Inhibierung der sekundär bedingten Reaktion untersucht, welche mit den anxyolytischen und beruhigenden Eigenschaften in Beziehung steht (Cook et al., Ann.N.Y. Acad.Sci., 66, 740, 1957; Maffii G., J. Pharm. Pharmacol., 11, 129, 1959) wobei sich die folgenden Ergebnisse bei Ratten ergaben:

<u>Verbindung des Bei- spiels Nr.</u>	<u>Dosen mg/kg i.p.</u>	<u>nicht mehr bedingt/ bedingt</u>
12	60	8/10
13	60	7/10
14	60	7/10
21	60	7/10
22	60	6/10
37	60	10/10

Diese Dosishöhen beeinflussen die nicht-bedingte Reaktion und die primär bedingte Reaktion nicht.

Die folgenden Beispiele beschreiben einige der erfindungsgemäßen Verbindungen und die Verfahren zu deren Herstellung im Detail.

Beispiel 1

- a) 2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäure (Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomeren)
- b)  $\alpha$ -Isomeres
- c)  $\beta$ -Isomeres

a) 2,5-Dicarbäthoxypyrrolidin (200 g) wird in 2500 ml Diäthyläther aufgelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0°C 115 ml Phenylisocyanat in 1200 ml Diäthyläther hinzugegeben und das Gemisch allmählich auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Erhitzen wird während etwa 20 Minuten fortgesetzt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand stellt rohes 2,5-Dicarbäthoxy-1-phenylcarbamyl-pyrrolidin dar, welches während 45 Minuten in 3400 ml 22 %iger Chlorwasserstoffsäure gekocht wird. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch in vacuo auf die Hälfte des Volumens konzentriert und der ausgefallene Feststoff durch Filtration gewonnen. Ausbeute 209 g (86 %). Das Isomerengemisch schmilzt bei 205 bis 15°C.

b, c) Die Trennung der zwei Diastereoisomeren wird durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol durchgeführt. Die weniger löslichen Fraktionen enthalten das  $\alpha$ -Isomere, welches bei 232 bis 34°C schmilzt, und die besser löslichen Fraktionen enthalten das  $\beta$ -Isomere, welches bei 217 bis 220°C schmilzt. Nach vier Kristallisationen aus Äthanol werden 108 g reines  $\alpha$ -Isomeres und 60 g reines  $\beta$ -Isomeres erhalten. Das reine  $\alpha$ -Isomere und  $\beta$ -Isomere werden auch durch direkte Synthese unter Anwendung

des gleichen Verfahrens wie zuvor jedoch unter Verwendung von jeweils reinem *trans*-2,5-Dicarbäthoxypyrrolidin und reinem *cis*-2,5-Dicarbäthoxypyrrolidin (G. Cignarella et al., Gazz. Chim. Italiana 92, 1093, 1962) als Ausgangsverbindungen erhalten.

Beispiel 2

2-Cyclohexyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo  
/1,2-c7imidazol-5-carbonsäure

Die Verbindung wird nach der gleichen Methodik, die in Abschnitt a) des Beispiels 1 beschrieben wurde, unter Verwendung von 2,5-Dicarbäthoxypyrrolidin und Cyclohexylisocyanat als Ausgangsverbindungen erhalten. Die Titelverbindung schmilzt bei 170-2°C.

Beispiel 3

2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo/1,2-c7  
imidazol-5-carbonsäureäthylester

1-Phenylcarbamyl-2,5,-dicarbäthoxypyrrolidin (20 g), die aus 2,5-Dicarbäthoxypyrrolidin und Phenylisocyanat erzeugt wurden, werden unter Stickstoffatmosphäre bei 235 bis 245°C während zwei bis drei Stunden erhitzt. Das rohe Reaktionsprodukt wird durch Säulenchromatografie durch Silicagel unter Verwendung von Benzol:Diäthyläther 90:10 als Eluierungsmittel gereinigt. Die Titelverbindung siedet bei 202 bis 204°C/0.4 mm Hg. Ausbeute 16 g.

Beispiele 4 bis 6

Gemäß dem Verfahren des Beispiels 3 und unter Verwendung von 2,5-Dicarbäthoxypyrrolidin und eines vorgegebenen Isocyanates als Ausgangsmaterialien werden die folgenden Endverbindungen erhalten.

409820/1142

2354086

Beispiel Nr.	Isocyanat	Endverbindung	Schmelzpunkt Kp, °C/mm Hg
4	Phenylisothiocyanat	2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1-oxo-3(2H)-thiono-1H-pyrrolo- /1,2-c/7-imidazol-5-carbonsäure- äthylester	139-41
5	(p-Chlorphenyl)- isocyanat	2-(p-Chlorphenyl)-5,6,7,7a-tetra- hydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo- /1,2-c/7-imidazol-5-carbonsäure- äthylester	89-91
6	(m-Chlorphenyl)- isocyanat	2-(m-Chlorphenyl)-5,6,7,7a-tetra- hydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo- /1,2-c/7-imidazol-5-carbonsäure- äthylester	198-200/0.5

409820/1142

-10-

Beispiel 7

2-(m-Chlorphenyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3-(2H)-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäure

50g 2-(m-Chlorphenyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäureäthylester werden während 2 Stunden in 500 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo auf etwa das halbe Volumen konzentriert und nach Abkühlung wird der ausgefallene Feststoff durch Filtration gewonnen. Ausbeute 40 g. Nach Kristallisation aus Äthanol schmilzt die Titelverbindung bei 154-56°C.

Beispiel 8

2-(p-Chlorphenyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäure

11 g 2-(p-Chlorphenyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäureäthylester werden während 4 Stunden in einer Lösung von 3.5 g Natriumbicarbonat in 350 ml Wasser gekocht. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther extrahiert und sodann auf etwa 70 ml konzentriert. Durch Ansäuerung auf pH 2 mit konzentrierter Salzsäure ergibt sich ein Niederschlag, der durch Filtration gewonnen wird. Es werden 7 g der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 246 bis 47°C (Äthanol) erhalten.

Beispiel 9

2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1-oxo-3-thioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäure

Zu einer Lösung von 1.5 g 2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1-oxo-3-thioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäureäthylester in 10 ml Methanol, werden 5 ml 1n-Natriumhydroxid in 10 ml Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wird während 3 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und sodann Methanol in vacuo verdampft. Die rückständige Lösung wird mit Diäthyläther extrahiert und sodann angesäuert und auf ein kleines Volumen konzentriert. Beim Stehen über Nacht kristallisiert 0.7 g der Titelverbindung aus. Schmelzpunkt 230°C (Methanol).

Beispiel 10

a)  $\alpha$ (+)-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrol

1,2-c]imidazol-5-carbonsäure

b)  $\alpha$ (-)-2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrol

1,2-c]imidazol-5-carbonsäure

12 g  $\alpha$ (+)-2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrol[1,2-c]imidazol-5-carbonsäure (vergleiche Beispiel 1) und 12 g Chinin werden in 840 ml trockenem Äthanol beim Sieden aufgelöst. Nach Filtration wird die Lösung auf etwa 480 ml konzentriert und während 2 Tagen bei Raumtemperatur stehengelassen. Der durch Filtration gewonnene Niederschlag wird nacheinander dreimal aus trockenem Äthanol unter Erhalt eines Chininsalzes kristallisiert, das bei 240 bis 42°C schmilzt und  $[\alpha]_D^{25} -6.2$  ( $C=0.01$  g/ml in Benzylalkohol) aufweist. Durch Ansäuern einer konzentrierten wässrigen Lösung der Chininsalze mit verdünnter Salzsäure wird die reine  $\alpha$ (+)-2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrol[1,2-c]imidazol-5-carbonsäure erhalten. Schmelzpunkt 273 bis 75°C,  $[\alpha]_D^{25} + 192$  ( $C=0.01$  g/ml in Pyridin). Die Mutterlaugen der Kristallisationen

der Chininsalze werden vereinigt und sodann angäsäuert. Der rohe Niederschlag (1.6 g) wird mit 1 g Ephedrin in 120 ml kochendem Aceton aufgelöst. Die Lösung wird auf etwa 60 ml konzentriert und sodann während 2 Tagen unter Erhalt eines Ephedrinsalzes stehengelassen, welches nach 3 weiteren Kristallisationen aus Aceton bei 203 bis 5°C schmilzt und  $[\alpha]_D^{25} -91.4$  ( $C=0.01$  g/ml) in Äthanol) aufweist. Durch Ansäuern einer konzentrierten Lösung des Ephedrinsalzes mit verdünnter Salzsäure wird die reine  $\alpha$ (-)-2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrol-1,2-c-7imidazol-5-carbonsäure erhalten. Schmelzpunkt 275-77°C;  $[\alpha]_D^{25} -185.7$  ( $C=0.01$  g/ml in Pyridin).

Beispiel 11

-5-Dimethylcarbamyl-2-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo

1,2-c-7imidazol-1,3(2H)-dion

Zu einem Gemisch von 50 ml Diäthyläther und 50 ml Benzol, welches 3.3 g Triäthylamin enthält, werden 7.8 g  $\alpha$ -2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3-(2H)-dioxo-1H-pyrrolo-1,2-c-7imidazol-5-carbonsäure hinzugefügt und sodann wird bei Kühlung auf etwa 0°C eine Lösung von 3.3 g Äthylchlorcarbonat in ein Gemisch von 30 ml Diäthyläther und 30 ml Benzol in das Reaktionsgefäß getropft. Nach Rührung während 40 Minuten werden 1.5 g Dimethylamin in 10 ml Diäthyläther und 10 ml Benzol bei Raumtemperatur zugegeben. Die Rührung wird während 1 Stunde fortgesetzt und sodann das Gemisch während etwa 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Triäthylaminhydrochlorid durch Zugabe von etwa 200 ml Diäthyläther ausgefällt und sodann abfiltriert. Die organische Lösung, wird nach Waschen mit wässriger Natriumcarbonatlösung, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Aceton aufgelöst und sodann durch Zugabe von Diäthyläther ausgefällt. Ausbeute 3.5 g. Schmelzpunkt 172-4°C.

Beispiele 12 bis 22

Gemäß dem Verfahren des Beispiels 11 und unter Verwendung der geeigneten Ausgangscarbonsäure und eines vorbestimmten Amin- oder Alkoholderivates werden die folgenden 1,2-c-7Imidazoldione erhalten.

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterialien	Endverbindung	Schmelz- punkt °C
	-5,6,7,7a-Tetrahydro-1,3(2H)- dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]7imidazol- 5-carbonsäure	-5,6,7,7a-Tetrahydro-1H- pyrrolo[1,2-c]7imidazol- 1,3(2H)-dione	-14-
12	$\alpha$ -2-Phenyl-	Diäthylamin	120-2
13	$\alpha$ -2-(m-Chlorphenyl)-	Diäthylamin	108
14	$\alpha$ -2-Phenyl-	Athylamin	122-4
15	$\alpha$ -2-Phenyl-	Dipropylamin	98
16	$\alpha$ -2-Phenyl-	Diethylamin	120-2
17	$\alpha$ -2-Phenyl-	Pyrrolidin	77-8
18	$\alpha$ -2-Phenyl-	Piperidin	178-180
19	$\alpha$ -2-Phenyl-	N-Methylanilin	135-7
20	$\alpha$ -2-Phenyl-	4-Methylpiperazin	122-4
21	$\alpha$ (+)-2-Phenyl-	Diäthylamin	126-8
22	$\alpha$ (-)-2-Phenyl-	Diäthylamin	100-2
			103-5

409820/1142

115

Beispiele 23 bis 37

Durch Anwendung der Methodik des Beispiels 11 und unter Verwendung eines Gemisches der Diastereoisomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen werden lediglich die Endamidkomponenten der  $\alpha$ -Form erhalten, da die Säure der  $\beta$ -Form nicht mit Äthylchlorcarbonat unter Bildung des Anhydridzwischenproduktes reagiert. Die unumgesetzte Säure wird aus der organischen Endlösung durch Waschen mit wäßrigem Natriumcarbonat entfernt.

Bei- spiel Nr.	Ausgangsmaterialien	Schmelz- punkt $^{\circ}\text{C}$	Amin- oder Alko- holderivat	Endverbindung	Schmelzpunkt
					$^{\circ}\text{C}$
21 Nr.	-5,6,7,7a-Tetrahydro-1,3 (2H)-dioxo-1H-pyrrolo [1,2-c]imidazol-5-car- bonsäure	1H-pyrrolo[1,2-c]7 imidazol-1,3(2H)-dion			
23	2-Cyclohexyl				
24	2-(p-Chlorphenyl)-				
25	2-Phenyl				
26	2-(m-Chlorphenyl)-				
27	2-(m-Chlorphenyl)-				
28	2-(p-Chlorphenyl)-				
29	2-Phenyl-				
30	2-(p-Chlorphenyl)-				
31	2-(p-Methoxyphenyl)-	248-50	Diäthylamin		
32	2-(o-Tolyl)-	250	Diäthylamin		

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterialien		Endverbindung	Schmelz- punkt °C
	Schmelz- punkt °C	Amin- oder Alko- holderivat		
	-5,6,7,7a-Tetrahydro-1,3- (2H)-dioxo-1H-pyrrrol- /-1,2-c-7-imidazol-5-car- -borsäure		5',6,7,7a-Tetrahydrido-1H-py- rrolo/-1,2-c-7-imidazol-1,3- (2H)-dion	
33	2-(o-Chlorphenyl)-	159-60	Diäthylamin	-2-(o-Chlorphenyl)-5-di- äthylcarbamyl-
34	2-(o-Methoxyphenyl)-	158-61	Diäthylamin	-5-Diäthylcarbamyl-2-(o- methoxyphenyl)-
35	2-(p-Tolyl)-	250-2	Diäthylamin	-5-Diäthylcarbamyl-2-(p- tolyl)-
36	2-(m-Tolyl)-	193-5	Diäthylamin	-5-Diäthylcarbamyl-2-(m- tolyl)-
37	2-(m-Trifluormethyl- phenyl)	169-71	Diäthylamin	-5-Diäthylcarbamyl-2-(m- trifluormethyl)-phenyl-

Beispiel 38

$\beta$ -5-Dimethylcarbamyl-2-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo

$\beta$ -1,2-c-7imidazol-1,3(2H)-dion

Zu einer Lösung von 7 ml  $\text{SOCl}_2$  in 60 ml Dioxan werden 4 g  $\beta$ -2-Phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo- $\beta$ -1,2-c-7imidazol-5-carbonsäure bei etwa 5°C hinzugefügt. Nach Zugabe von 0.5 ml Dimethylformamid wird das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen und sodann in vacuo bei 20 bis 30°C verdampft. Das erhaltene rohe Acylchlorid (4.2 g) wird in 35 ml Dioxan aufgelöst und sodann bei etwa 0°C einer Lösung von 6 g Dimethylamin in 100 ml wasserfreiem Diäthyläther hinzugegeben. Nach Rührung während einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Gemisch am Rückfluß während einer Stunde erhitzt und das Dimethylaminohydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Wasser aufgenommen und sodann mit Chloroform extrahiert. Die Verdampfung der organischen Lösung ergibt 4.1 g eines Feststoffs, der nach Kristallisation aus Methanol bei 162 bis 63°C schmilzt.

Beispiele 39 bis 42

Gemäß dem Verfahren des Beispiels 38 werden die folgenden Pyrrolo- $\beta$ -1,2-c-7imidazol-dione erzeugt.

Bei- spiel Nr.	Ausgangsmaterialien	Endverbindung	Schmelz- punkt °C oder Kp °C/mm Hg
	-5,6,7,7a-Tetrahydro-1 <sup>1,3</sup> -(2H)-dioxo-1H-pyrrolo-1,2-c-imidazol-5-carbonsäure	-5,6,7,7a-Tetrahydro-1H-pyrrolo-1,2-c7imidazol-1,3(2H)-dion	
39	$\beta$ -2-Phenyl-	Diäthylamin	$\beta$ -5-Diäthylcarbamyl-2-phenyl-
40	$\beta$ -2-Phenyl-	Dipropylamin	$\beta$ -5-Dipropylcarbamyl-2-phenyl-
41	$\beta$ -2-Phenyl-	Diethylamin	$\beta$ -5-Diethylcarbamyl-2-phenyl-
42	$\beta$ -2-Phenyl-	Benzylamin	$\beta$ -5-Benzylcarbamyl-2-phenyl-

Weitere Verbindungen, die gemäß dem Verfahren der vorstehenden Beispiele erzeugt werden können, sind die folgenden:

2-Phenyl-5-diäthylcarbamyl-1-oxo- 3(2H)-thioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

2-Phenyl-5-phenylcarbamyl-1,3-(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

2-(m-Carboxyphenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

2-(m-Fluorphenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

2-(p-Fluorphenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

2-(m-Bromphenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

2-(m-Cyanophenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

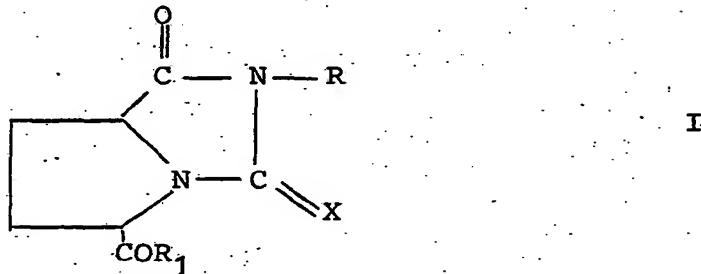
2-(m-Nitrophenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol

2-(m-Aminophenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol durch katalytische Hydrierung der vorhergehenden Verbindung

2-(m-Acetylaminophenyl)-5-diäthylcarbamyl-1,3(2H)-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol durch Acetylierung der vorstehenden Verbindung mit Essigsäureanhydrid.

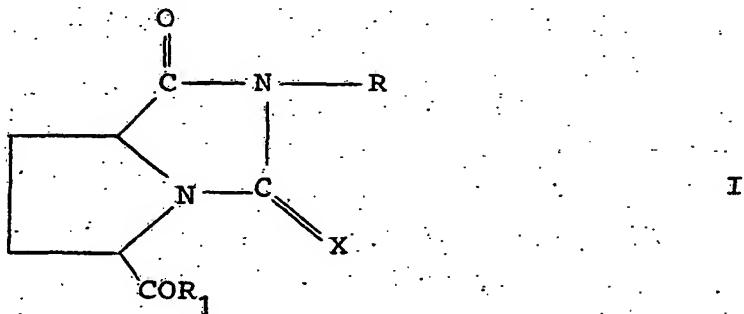
Patentansprüche

1. Pyrrolo[1,2-c]imidazolidion der Formel I



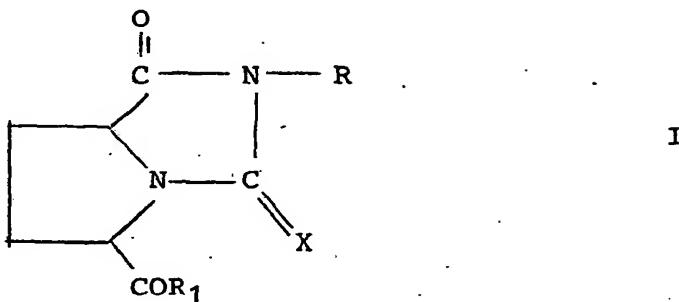
worin R Phenyl, substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl bedeutet; X Sauerstoff oder Schwefel ist und R<sub>1</sub> Hydroxy, Niedrigalkoxy, Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy, einen -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>-Rest bedeutet, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl darstellen oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin- oder Piperazin-Gruppe bedeuten.

2. Pyrrolo[1,2-c]imidazolidion der Formel I



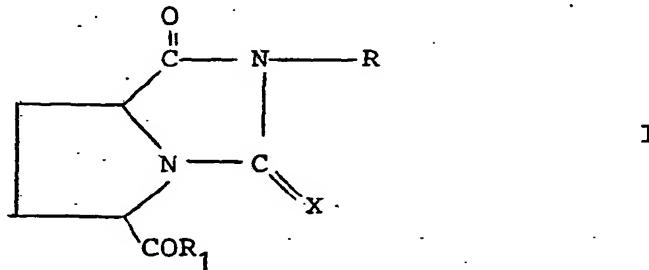
worin R Phenyl oder substituiertes Phenyl darstellt, X Sauerstoff ist und R<sub>1</sub> eine NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>-Gruppe bedeutet, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander unter Wasserstoff und Alkyl mit C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> ausgewählt sind.

3. Pyrrolo[1,2-c]imidazolidion der Formel I



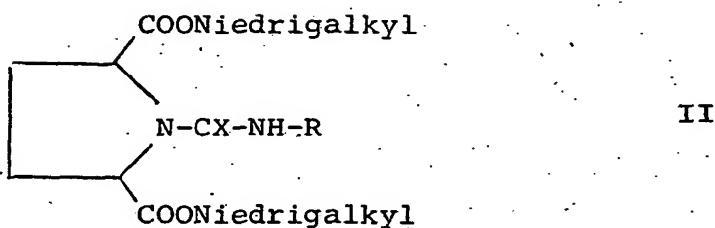
worin R Phenyl oder substituiertes Phenyl darstellt, X Sauerstoff ist und R<sub>1</sub> Hydroxy bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung eines Pyrrolo[1,2-c]imidazolidions der Formel I



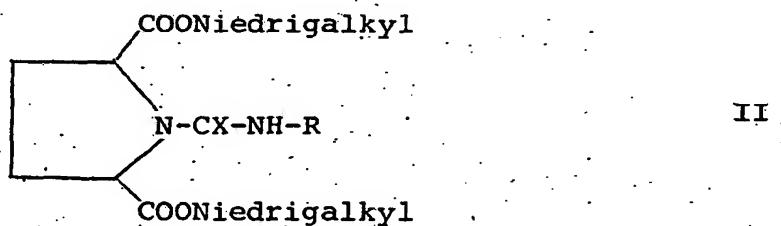
worin R Phenyl, substituiertes Phenyl oder Cyclohexyl darstellt; X Sauerstoff oder Schwefel ist und R<sub>1</sub> Hydroxy, Niedrigalkoxy, Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy, einen -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>-Rest bedeutet, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl bedeuten, oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-Gruppe bilden, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Pyrrolidin-2,5-dicarbonsäureniedrigalkylester mit einem Isocyanatderivat der Formel R-CNX umsetzt, worin X und R die vor-

stehenden Bedeutungen besitzen, die erhaltene Verbindung der Formel II



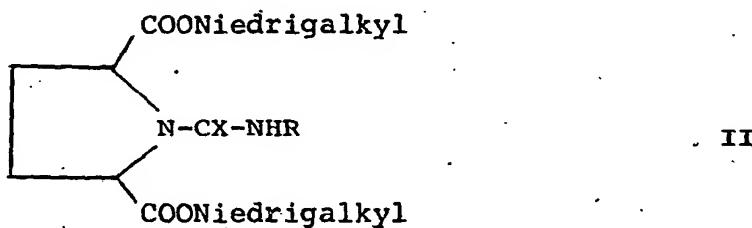
worin R und X die vorstehenden Bedeutungen besitzen, unter Erhalt der Endverbindung I cyclisiert, worin R und X die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R<sub>1</sub> Niedrigalkoxy oder Hydroxy darstellt, und dieses Derivat in die Verbindung der Formel I umwandelt, worin R<sub>1</sub> Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy oder einen -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>-Rest darstellt, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

5. Verfahren nach Anspruch 4 worin die Endverbindung I, R und X die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R<sub>1</sub> eine Niedrigalkoxygruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



durch Erhitzen auf eine Temperatur zwischen etwa 180°C und etwa 260°C cyclisiert.

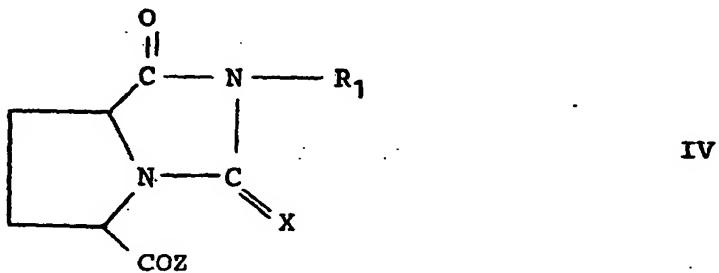
6. Verfahren nach Anspruch 4, worin die Endverbindung I, R und X die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R<sub>1</sub> eine Hydroxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



durch Erhitzen zum Rückfluß in konzentrierter Chlorwasserstoffsäure cyclisiert.

7. Verfahren nach Anspruch 4, worin die Endverbindung I, R und X die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R<sub>1</sub> eine Hydroxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man die entsprechenden Niedrigalkylester von 5,6,7,7a-Tetrahydro-1,3(2H)-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-carbonsäure hydrolytisch spaltet.

8. Verfahren nach Anspruch 4, worin R<sub>1</sub> Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy darstellt oder einen -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>-Rest bedeutet, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die vorstehende Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Säureanhydrid der Formel IV



worin  $R_1$  und X die vorstehende Bedeutung besitzen und Z Chlor, Brom oder die  $-O-COO-$ -niedrigalkylgruppe bedeutet, mit einem Di-niedrigalkylamino-niedrigalkanol oder einem Amin der Formel  $HNR_2R_3$ , worin  $R_2$  und  $R_3$  die vorstehende Bedeutung besitzen, in Gegenwart eines Säureakzeptors umgesetzt.

409820/1142